



PCT
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 5 : B01J 13/02, 13/12, A61K 9/16 A61K 9/50	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 94/09898 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 11. Mai 1994 (11.05.94)		
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"><tr><td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;">(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/CH93/00246 (22) Internationales Anmeldedatum: 18. Oktober 1993 (18.10.93) (30) Prioritätsdaten: 3319/92-3 26. Oktober 1992 (26.10.92) CH (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): SCHWARZ PHARMA AG [DE/DE]; Alfred-Nobel-Strasse 10, D-40789 Monheim (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): GANDER, Bruno [CH/CH]; Eichlistrasse 21, CH-6405 Immensee (CH). MERKLE, Hans, Peter [DE/CH]; Ottenbergstrasse 20, CH-8049 Zürich (CH). (74) Anwalt: GESELLSCHAFT ZUR FÖRDERUNG DER INDUSTRIEORIENTIERTEN FORSCHUNG AN DEN SCHWEIZERISCHEN HOCHSCHULEN UND WEITEREN INSTITUTIONEN (GFF); Technopark, Pfingstweidstrasse 30, CH-8005 Zürich (CH).</td><td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;">(81) Bestimmungsstaaten: CA, FI, HU, JP, KR, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i></td></tr></table>			(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/CH93/00246 (22) Internationales Anmeldedatum: 18. Oktober 1993 (18.10.93) (30) Prioritätsdaten: 3319/92-3 26. Oktober 1992 (26.10.92) CH (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): SCHWARZ PHARMA AG [DE/DE]; Alfred-Nobel-Strasse 10, D-40789 Monheim (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): GANDER, Bruno [CH/CH]; Eichlistrasse 21, CH-6405 Immensee (CH). MERKLE, Hans, Peter [DE/CH]; Ottenbergstrasse 20, CH-8049 Zürich (CH). (74) Anwalt: GESELLSCHAFT ZUR FÖRDERUNG DER INDUSTRIEORIENTIERTEN FORSCHUNG AN DEN SCHWEIZERISCHEN HOCHSCHULEN UND WEITEREN INSTITUTIONEN (GFF); Technopark, Pfingstweidstrasse 30, CH-8005 Zürich (CH).	(81) Bestimmungsstaaten: CA, FI, HU, JP, KR, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/CH93/00246 (22) Internationales Anmeldedatum: 18. Oktober 1993 (18.10.93) (30) Prioritätsdaten: 3319/92-3 26. Oktober 1992 (26.10.92) CH (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): SCHWARZ PHARMA AG [DE/DE]; Alfred-Nobel-Strasse 10, D-40789 Monheim (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): GANDER, Bruno [CH/CH]; Eichlistrasse 21, CH-6405 Immensee (CH). MERKLE, Hans, Peter [DE/CH]; Ottenbergstrasse 20, CH-8049 Zürich (CH). (74) Anwalt: GESELLSCHAFT ZUR FÖRDERUNG DER INDUSTRIEORIENTIERTEN FORSCHUNG AN DEN SCHWEIZERISCHEN HOCHSCHULEN UND WEITEREN INSTITUTIONEN (GFF); Technopark, Pfingstweidstrasse 30, CH-8005 Zürich (CH).	(81) Bestimmungsstaaten: CA, FI, HU, JP, KR, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>			
(54) Title: METHOD OF MANUFACTURING MICROCAPSULES (54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON MIKROKAPSELN (57) Abstract <p>Described is a method of manufacturing microcapsules from biodegradable polymers, the method using biodegradable solvents and producing microcapsules which are free from toxic solvent residues. The solvents used include simple esters made from a C₁-C₅ alcohol and a C₁-C₅ monocarboxylic acid, as well as mixtures of such esters, and the solvent can also contain a C₁-C₅ alcohol. Both water-soluble and water-insoluble active substances can be incorporated in the microcapsules. Water-soluble active substances such as drugs, peptides, proteins, enzymes and vaccines are preferably dispersed as an aqueous solution in the polymer solution. The microcapsules are produced by spraying a solution, suspension or water-in-oil dispersion of active substances and biodegradable polymers. The method is suitable for use in the manufacture of drug, vaccin and enzyme preparations.</p> (57) Zusammenfassung <p>Es wird ein Verfahren zur Herstellung von Mikrokapseln, ausgehend von bioabbaubaren Polymeren, beschrieben, welches biologisch abbaubare Lösungsmittel verwendet, und Mikrokapseln frei von toxischen Restlösungsmitteln liefert. Die verwendeten Lösungsmittel umfassen einfache Ester, aufgebaut aus einem C₁-C₅-Alkohol und einer C₁-C₅-Monocarbonsäure, sowie aus Gemischen dieser Ester, wobei dieses Lösungsmittel zusätzlich einen C₁-C₅-Alkohol enthalten kann. Als einzubettende Wirkstoffe werden sowohl wasserlösliche wie auch wasserunlösliche Substanzen verwendet. Wasserlösliche Wirkstoffe wie Arzneistoffe, Peptide, Proteine, Enzyme und Impfstoffe werden vorzugsweise als wässrige Lösung in der Polymerlösung dispergiert. Die Mikrokapseln werden durch Versprühen einer Lösung, Suspension oder W/O-Dispersion aus Wirkstoffen und bioabbaubaren Polymeren erhalten. Das Verfahren findet Anwendung in der Herstellung von Arzneistoff-, Impfstoff- und Enzymzubereitungen.</p>				

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	GA	Gabon	MR	Mauritanien
AU	Australien	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Georgien	NE	Niger
BE	Belgien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	IE	Irland	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	PT	Portugal
BY	Belarus	JP	Japan	RO	Rumänien
CA	Kanada	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SI	Slowakenien
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kasachstan	SK	Slowakei
CM	Kamerun	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
ES	Spanien	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	ML	Mali	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MN	Mongolei	VN	Vietnam

Beschreibung:**Verfahren zur Herstellung von Mikrokapseln**

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von bioabbaubaren Mikrokapseln unter Verwendung von bioabbaubaren und toxikologisch unbedenklichen Lösungsmitteln. Der verwendete Begriff Mikrokapsel umfasst einfachheitshalber sowohl eigentliche Mikrokapseln als auch Mikrosphären und Mikropartikel gemäss folgenden Definitionen: Der Begriff Mikrokapseln beschreibt kugelförmige Partikel im Korngrössenbereich von 1 - 1000 μm , aufgebaut aus einem inneren Kern, der den Wirkstoff in flüssiger oder fester Form enthält, und der Kapselwand aus Polymer. Die Begriffe Mikrosphären, bzw. Mikropartikel beschreiben kugelförmige und nichtkugelförmige Partikel im Korngrössenbereich von 1 - 1000 μm , aufgebaut aus einer Polymermatrix, in welcher der Wirkstoff als sogenannte feste Lösung oder Suspension eingebettet vorliegt.

Biologisch hochaktive und empfindliche Wirkstoffe wie gewisse Arzneistoffe, Peptide, Proteine, Enzyme und Impfstoffe werden bevorzugt parenteral als Injektionslösung angewendet. Viele dieser Wirkstoffe besitzen jedoch eine kurze biologische Halbwertszeit oder sind in Lösung appliziert nicht sehr aktiv (Impfstoffe). Dies bedeutet, dass eine kontinuierliche oder pulsartige Wirkstoffzufuhr (Langzeitfreigabe) unabdingbare Voraussetzung für eine erfolgreiche therapeutische oder präventive Behandlung darstellt. Eine derartige, über einen längeren Zeitraum anhaltende Wirkstoffzufuhr kann dadurch erreicht werden, dass der Wirkstoff beispielsweise in ein bioabbaubares Freigabesystem eingebaut wird. Solche Freigabesysteme können in Form von Mikrokapseln oder Implantatstäbchen hergestellt werden. Bioabbaubare Mikrokapseln haben sich in der Vergangenheit besonders gut bewährt, da diese Partikel mit üblichen Injektionsnadeln parenteral leicht verabreicht werden können. Bekannte bioabbaubare

Arzneistofffreigabesysteme basieren auf Polyestern der Milch- und Glykolsäure (D.H. Lewis, Controlled release of bioactive agents from lactide/glycolide polymers, in: Biodegradable polymers as drug delivery systems, M. Chasin, and R. Langer (Eds.), M. Dekker, New York, 1990, pp. 1-41).

Zur Herstellung von Mikrokapseln aus Polyestern, wie Poly(lactiden) und Poly(lactiden-co-glycoliden), sind hauptsächlich drei Verfahren bekannt: die Koazervation (Phasenseparation), z.B. durch Zugabe eines Nichtlösungsmittels, die Lösungsmittel-Abdampfung (solvent evaporation), oder -Extraktion (solvent extraction) aus einer O/W-Dispersion, und die Sprühtrocknung (R. Jalil et al., J. of Microencapsulation 7, 297-325, (1990)). Allen diesen Verfahren ist gemeinsam, dass für die Auflösung des bioabbaubaren Polymers ein organisches Lösungsmittel eingesetzt werden muss, welches durch das Verfahren wieder grösstenteils entfernt wird. Da die totale Entfernung des Lösungsmittels aus dem Polymer jedoch nicht möglich ist, verbleiben in den Mikrokapseln immer Lösungsmittelrückstände, die in der Grössenordnung von 0.01 - 10 % liegen (G. Spenlehauer et al., Biomaterials 10, 557-563, (1989)); D.H. Lewis et al., PCT WO 89/03678). Die bisher hauptsächlich beschriebenen Lösungsmittel für die drei obgenannten Verfahren sind nicht bioabbaubare und z.T. sehr toxische oder umweltschädliche Substanzen (Methylenchlorid, Chloroform, Benzol, Tetrahydrofuran, Acetonitril, Fluorchlorkohlenwasserstoffe u.ä.), welche die Vorteile dieser bioabbaubaren Freigabesysteme kompromittieren.

So werden beispielsweise nach der PS-US 5'066'436 Mikrokapseln durch Koazervation hergestellt, welche in besonderem Masse mit solchen organischen Lösungsmitteln belastet sind. Neben dem Lösungsmittel für das Polymer werden weitere organische Lösungsmittel für die eigentliche Phasentrennung, für die Aushärtung und das Waschen der Mikrokapseln eingesetzt. Zudem sind die so hergestellten Mikrokapseln relativ gross und agglomerieren schon während des Herstellungsverfahrens leicht, wodurch die Entfernung von Restlösungsmittel noch zusätzlich erschwert wird.

Die der Lösungsmittel-Abdampfung oder -Extraktion anhaftenden Nachteile liegen einerseits in den erwähnten toxikologisch nicht unbedenklichen Lösungsmittelrückständen der Mikrokapseln, andererseits in der Schwierigkeit, dass wasserlösliche Wirkstoffe wie gewisse Arzneistoffe, Peptide, Proteine, Enzyme und Impfstoffe durch die wässrige Dispersionsphase herausgelöst werden und damit teilweise oder ganz der Verkapselung entgehen.

Die Sprühtrocknung ist ein bekanntes, einfaches und schnelles Verfahren zur Herstellung bioabbaubarer Mikrokapseln. Dabei wird jedoch immer wieder auf die Schwierigkeit hingewiesen, mit den bioabbaubaren Polymeren der Milch- und Glykolsäure sphärische und nicht poröse Partikel zu produzieren. Mit der in Methylenchlorid gelösten Poly(d,l-milchsäure) werden sehr unregelmässig geformte Mikrokapseln mit einer unregelmässigen Oberfläche und einem hohen Anteil an fiberähnlichem Material erhalten (R. Bodmeier et al., J. Pharm. Pharmacol. 40, 754-757 (1988)). Nach der PS-EP A1 315'875 ist bekannt, dass die Copolymere der Milch- und Glykolsäure (PLGA) sich nicht mittels Sprühtrocknung zu Mikrokapseln verarbeiten lassen. Diese Copolymere sind jedoch als Verkapselungsmaterial bekannterweise von besonderem Interesse, da sie sich im Organismus schneller abbauen als die reinen Homopolymere der Milch-, bzw. Glykolsäure. Es wurde beschrieben, dass die PLGA-Polymere, insbesondere PLGA mit einem Anteil von je 50% Milch- und Glykolsäure [PLGA 50:50], eine Wirkstofffreisetzung über 3 - 4 Wochen ermöglichen, was beispielsweise für Hormon- und Enzymtherapie ein wünschenswertes Dosierungsintervall darstellt.

Eine weitere Schwierigkeit bei der Mikroverkapselung mittels Sprühtrocknung ergibt sich aus den Eigenschaften der zu verkapselnden Substanz. Substanzen, die sich in der Polymerlösung (meist in Methylenchlorid) lösen lassen, werden gewöhnlich mit relativ hoher Effizienz und homogener Wirkstoffverteilung in die Mikrokapseln (hohe 'content uniformity') eingebaut. Im Gegensatz dazu ist die Mikroverkapselung von Substanzen, die sich in der Polymerlösung nicht in Lösung bringen lassen, wie z.B. bestimmte Arzneistoffe, Peptide, Proteine, Enzyme und Impfstoffe, problema-

tischer. Werden diese Wirkstoffe in mikronisierter Form in der organischen Polymerlösung suspendiert, wird oft nur eine unbefriedigende Einbaueffizienz erreicht, die sehr stark von der Feinheit des Wirkstoffes abhängt. Wasserlösliche Wirkstoffe werden deshalb oft zunächst in Wasser gelöst, und die wässrige Wirkstofflösung darauffolgend in der Polymerlösung dispergiert (W/O-Dispersion). Mit den üblichen bekannten Lösungsmitteln können jedoch nur unbefriedigende W/O-Dispersionen hergestellt werden, die keine genügende Feinheit und physikalische Stabilität aufweisen. Die Folge davon ist ein schnelles Zusammenfließen der dispergierten, wässrigen Phase (Koaleszenz), und damit verbunden eine schlechte Verkapselungseffizienz. Es wird deshalb immer wieder beobachtet, dass mikroverkapseltes Protein innerhalb von 1 - 3 Tagen freigegeben wird; dies wird im allgemeinen auf einen hohen Anteil an ungenügend verkapseltem Wirkstoff und hohe Mikrokapselporosität zurückgeführt (H.T. Wang et al., Biomaterials, 11, 679-685 (1990)). Ausserdem können mit Wasser mischbare Lösungsmittel wie Aceton, Tetrahydrofuran, Dioxan, Acetonitril u.ä. nicht verwendet werden, da es wegen eben dieser Mischbarkeit zu Ausfällungen oder Aggregationen von Wirkstoff und/oder Polymer kommt.

Die Aufgabe der Erfindung wird dadurch gelöst, dass das bioabbaubare Polymer in einem bioabbaubaren und toxikologisch unbedenklichen Lösungsmittel gelöst wird, und die Wirkstoffe, resp. die biologisch aktiven Substanzen, wie Arzneistoffe, Peptide, Proteine, Enzyme und Impfstoffe in diese eingebracht werden, und durch Sprühtrocknen Mikrokapseln hergestellt werden.

Erfindungsgemäss wird diese Aufgabe mit einem Verfahren gemäss dem Wortlaut der Patentansprüche 1 - 10 gelöst. Das erfindungsgemässe Verfahren wird unter Bezug auf das Flussdiagramm (Fig. 1) näher erläutert, wobei in Fig. 1 die allgemeinen Schritte dargestellt sind. Dabei werden für die Beschreibung der verschiedenen Verfahrensschritte diejenigen Referenzzahlen des

Flussdiagrammes verwendet, die für die Gliederung der einzelnen Schritte angeführt sind. In den Beispielen 1 - 5 werden Ausführungsbeispiele dazu beschrieben.

Fig. 1 zeigt das Flussdiagramm für ein Verfahren zur Herstellung von Mikrokapseln, welches durch die Schritte 1 - 8 nachstehend beschrieben wird:

1. Lösen (I)

Ausgangspunkt des Verfahrens sind alle bioabbaubaren Polymere, soweit sie in den erfindungsgemässen Lösungsmitteln löslich sind, wie Mono- und Copolyester der Milch-, Glykol-, und β -Hydroxybuttersäure, sowie von δ -Valerolacton und ϵ -Caprolacton. Polymilch- und Polyglykolsäure werden auch als Poly(lactide) und Poly(glycolide) bezeichnet. Das Lösen des bioabbaubaren Polymers, bzw. eines Gemisches von bioabbaubaren Polymeren, erfolgt in den erfindungsgemässen Lösungsmitteln, wobei eine Polymerlösung (erste Lösung) entsteht. Zu diesen Lösungsmitteln gehört die Gruppe der einfachen Ester, aufgebaut aus einem C_1 - C_5 -Alkohol und einer C_1 - C_5 -Monocarbonsäure, sowie Gemische dieser einfachen Ester mit einem C_1 - C_5 -Alkohol. Zu diesen bioabbaubaren Lösungsmitteln gehören beispielsweise Ameisensäureethylester, -propylester, -butylester, Essigsäureethylester, -propylester, -isopropylester, Propionsäureethylester, Buttersäureethylester und Valeriansäureethylester, sowie Gemische dieser Ester mit Ethanol, Propanol, Isopropanol u.ä.. Diese Lösungsmittel, bzw. Lösungsmittelgemische, besitzen z.B. für die bioabbaubaren Polyesterverbindungen aus Glykol-, Milch-, β -Hydroxybuttersäure, δ -Valerolacton und aus ϵ -Caprolacton ein überraschend hohes Lösevermögen. Sie vermögen sowohl Homo- wie auch Copolymere dieser Hydroxycarbonsäuren in den unterschiedlichsten molaren Verhältnissen, wie etwa 50:50, 65:35, 75:25 oder 85:15 und in einem weiten Molekulargewichtsbereich (2000 - 150000) zu lösen. Dabei können die Polymere einzeln oder als Mischung in Lösung gebracht werden, und die erfindungsgemässen Lösungsmittel einzeln oder als Lösungsmittel-

gemisch, bestehend aus verschiedenen Estern oder aus Estern und Alkoholen, verwendet werden.

2. Einbringen des Wirkstoffes

Das Einbringen des zu verkapselnden Wirkstoffes in das bioabbaubare Polymer erfolgt in Abhängigkeit von dessen Löslichkeit nach drei Arten, entsprechend den Schritten 3, 5 und 6. Als Wirkstoffe werden nachfolgend Substanzen definiert, die in lebenden Organismen eine biologische Wirkung entfalten, wobei diese beispielsweise pharmakologischer, immunologischer oder enzymatischer Art sein kann. Der zu verkapselnde Wirkstoff liegt im allgemeinen in fester Form (Pulver) vor, kann aber auch in flüssiger Form vorliegen und als Flüssigkeit verarbeitet werden.

3. Lösen (II)

Wirkstoffe, die sich in den erfindungsgemässen bioabbaubaren Lösungsmitteln, bestehend aus Estern, aus C_1 - C_5 -Alkoholen und beliebigen Ester-Alkoholgemischen davon, lösen lassen, werden direkt darin gelöst, wobei eine organische Wirkstofflösung (zweite Lösung) entsteht. Diese Wirkstofflösung stellt den bevorzugten Verfahrensschritt dar, da sie mit minimalstem Aufwand hergestellt werden kann und thermodynamisch stabil ist.

4. Mischen

Anschliessend werden die Polymerlösung (erste Lösung) und die organische Wirkstofflösung (zweite Lösung) zusammengegeben und gemischt, wodurch das Substrat 'Lösung' erhalten wird. Die hier beschriebenen Lösungsmittel zeichnen sich durch ein hohes Lösungsvermögen für eine Vielzahl niedermolekularer Wirkstoffe, wie gewisse Arzneistoffe und Peptide, aus. Diese vorteilhafte Eigenschaft dieser Lösungsmittel ermöglicht es auch, den Wirkstoff und das bioabbaubare Polymer gleichzeitig in Lösung zu bringen, indem dabei das gleiche Lösungsmittel oder eine Kombination von bioabbaubaren Lösungsmitteln verwendet wird. Das Verfahren wird mit Schritt 8 fortgesetzt.

5. Suspendieren

Wirkstoffe, die sich weder in Wasser noch in den erfindungsgemässen Lösungsmitteln genügend lösen lassen, werden in der Polymerlösung, die das bioabbaubare Polymer in den bioabbaubaren Lösungsmitteln enthält, mechanisch oder mittels Ultraschall suspendiert, wodurch das Substrat 'Suspension' erhalten wird. Um eine hohe Einbaueffizienz zu erreichen, wird der Wirkstoff vorzugsweise in mikronisierter Form vorgelegt. Dabei werden für den Wirkstoff im allgemeinen Partikel kleiner 10 µm angestrebt. Das Verfahren wird mit Schritt 8 fortgesetzt.

6. Lösen (III)

Gut wasserlösliche Wirkstoffe, wie bestimmte Arzneistoffe, Peptide, Proteine, Enzyme, oder Impfstoffe, die in den erfindungsgemässen Lösungsmitteln nicht gelöst werden können, werden vorteilhafterweise in einem möglichst kleinen Volumen eines wässrigen Mediums gelöst, wobei eine wässrige Wirkstofflösung entsteht. Das wässrige Medium kann neben Wasser Zusätze enthalten, wie beispielsweise Puffersalze, Tenside, Stabilisatoren und Konservierungsmittel.

7. Dispergieren

Die nach Schritt 6 erhaltene wässrige Wirkstofflösung wird darauffolgend in der Polymerlösung, die das bioabbaubare Polymer in den erfindungsgemässen Lösungsmitteln enthält, feinst dispergiert, wodurch das Substrat 'W/O-Dispersion' erhalten wird. Dabei lassen sich wässrige Wirkstofflösungen bis zu einem Volumenanteil von 50% und unter wenig Energieaufwand in die Polymerlösung nanodispers einarbeiten. Die Dispergierung kann durch einfaches Schütteln, besser jedoch mittels mechanischem Dispergiergerät oder Ultraschall erfolgen. Die bevorzugte Dispergiermethode ist die Ultrabeschallung mit 50 - 400 W während 10 - 300 s oder nötigenfalls auch länger. Diese Dispersionen von wässriger Wirkstofflösung in Polymerlösung bleiben überraschen-

derweise auch ohne Zusatz von Tensiden oder Pseudoemulgatoren über mehrere Stunden stabil (keine Koaleszenz) und müssen während des Sprühprozesses nicht kontinuierlich dispergiert werden, was sich als besonders vorteilhaft erweist. Die erfindungsgemässen Lösungsmittel ergeben mit wässrigen Wirkstofflösungen W/O-Dispersionen, die bezüglich Feinheit und Stabilität mit den üblicherweise verwendeten Lösungsmitteln, wie beispielsweise Methylenchlorid, nicht erreicht werden können. Das Verfahren wird mit Schritt 8 fortgesetzt.

8. Sprühtrocknen

Die nach den Schritten 4, 5 und 7 verfügbaren Substrate 'Lösung', 'Suspension' und 'W/O-Dispersion' werden durch Sprühtrocknen zu Mikrokapseln verarbeitet, was beispielsweise mit einem Mini Spray Dryer 190 (Büchi) erfolgt. Durch Sprühtrocknen hergestellte Mikrokapseln haben im allgemeinen Durchmesser von 1 - 50 μm , maximal jedoch 100 μm , und können damit noch leicht eine Injektionsnadel passieren. Der Beladungsgrad der Mikrokapseln (Wirkstoffgehalt) beträgt zwischen 0 - 50%, vorzugsweise jedoch zwischen 0 - 20%.

Die auf diese Weise hergestellten Mikrokapseln werden zweckmässig - und dem Endverbrauch angepasst - weiterverarbeitet, wobei beispielsweise ein Waschprozess, eine Fraktionierung in unterschiedliche Korngrössen, eine Endtrocknung unter Hochvakuum, eine Sterilisation mittels γ -Bestrahlung oder beliebige weitere Prozesse folgen können.

Das hier mit den Schritten 1 - 8 beschriebene Verfahren ermöglicht aufgrund des hohen Lösungsvermögens der erfindungsgemässen Lösungsmittel für viele Wirkstoffe und aufgrund der leichten Dispergierbarkeit von wässrigen Wirkstofflösungen eine hohe Einbaueffizienz und eine homogene Wirkstoff-in-Polymer Verteilung für Wirkstoffe mit unterschiedlichsten Löslicheitseigenschaften. Aus den Mikrokapseln wird der Wirkstoff in Abhängigkeit des verwendeten Polymers, des Beladungsgrades und

eventueller Zusatzstoffe (Freigaberegulatoren) über einen Zeitraum von 1 Tag bis 1 Jahr freigegeben.

Im Gegensatz zu den üblicherweise verwendeten halogenierten und nichthalogenierten organischen Lösungsmitteln ermöglichen es die erfindungsgemässen bioabbaubaren Lösungsmittel, auch mit Poly(d,l-milchsäure) oder Poly(milch-co-glykolsäure) Mikrokapseln durch Sprühtrocknung herzustellen. Die erhaltenen Produkte zeigen eine regelmässig-kugelförmige Partikelmorphologie und eine glatte nichtporöse Oberfläche. Partikelverklebungen, -agglomerationen oder -verformungen werden kaum beobachtet.

Die erfindungsgemässen Lösungsmittel besitzen überdies den ausserordentlichen Vorteil, dass sie toxikologisch unbedenklich sind. Genau wie die den Mikrokapseln zugrundeliegenden Polymere bauen sich die erfindungsgemässen Lösungsmittel im Organismus in kleinere, untoxische, und z.T. physiologische Bestandteile ab. Dieser Abbau geschieht im wesentlichen durch Hydrolyse, kann jedoch auch enzymatisch, beispielsweise durch Esterasen oder Dehydrogenasen, erfolgen. Im Gegensatz zu den erfindungsgemässen Lösungsmitteln werden die sonst üblicherweise verwendeten Lösungsmittel im Organismus zu toxischen Metaboliten umgeformt. Nebst dem begründeten Verdacht auf ein krebserzeugendes Potential und unterschiedlichen toxischen Effekten entsteht aus Methylenchlorid im Organismus beispielsweise das Atemgift Kohlenstoffmonoxid.

Beispiel 1 beschreibt die Herstellung von Mikrokapseln, enthaltend ein Protein: 0,09 g Rinderserumalbumin (Fluka, CH-Buchs) wurden in 2,16 g Wasser gelöst. Die wässrige Lösung wurde mit Hilfe eines Ultraschallgenerators in einer Lösung von 3,0 g Poly(d,l-milchsäure) (Resomer R202, Boehringer Ingelheim) in 57,0 g Essigsäureisopropylester dispergiert. Die Dispergierung erfolgte unter Eiskühlung in einem Ultraschallprozessor (Vibra-cell, VC375, Sonics and Materials, Danbury, CT) mit einer Energie von 260 W während 2 x 30 s. Die Dispersion wird in einem Laborsprühtrockner (Mini Spray Dryer, Büchi 190, Büchi Laboratorien,

CH-Flawil) unter folgenden Bedingungen versprüht: Eingangstemperatur: 55 °C, Sprühflow: 400 Skalenteile, Aspirator: 15 Skalenteile, Sprühgeschwindigkeit: 2,4 ml/min.

Die Mikrokapseln fallen als weisses, freifliessendes Pulver an. Ausbeute: 1,8 g (58% der Theorie), Wirkstoffgehalt: 2,9% (100% der Theorie).

Beispiel 2 beschreibt die Herstellung von Mikrokapseln, enthaltend ein Protein: 0,09 g Rinderserumalbumin wurden in 2,16 g Wasser gelöst. Die wässrige Lösung wurde mit Hilfe eines Ultraschallgenerators (260 W während 30 s) in einer Lösung von 3,0 g Poly(d,l-milchsäure) (Resomer R202, Boehringer Ingelheim) in 57,0 g Essigsäureethylester dispergiert. Dispergierung und Sprühtrocknung erfolgten unter identischen Bedingungen wie in Beispiel 1. Ausbeute: 1,6 g (52% der Theorie), Wirkstoffgehalt: 2,9% (100% der Theorie).

Beispiel 3 beschreibt die Herstellung von Mikrokapseln, enthaltend einen Impfstoff: 0,100 g lyophilisiertes Tetanus Toxoid wurde in 2,0 ml Wasser gelöst. Die wässrige Lösung wurde mit Hilfe eines Ultraschallgenerators in einer Lösung von 5,0 g Poly(d,l-milch-säure-co-glykolsäure) (Resomer RG502, Boehringer Ingelheim) in 100,0 g Ameisensäureethylester dispergiert. Die Dispergierung erfolgte unter Eiskühlung mit einer Ultraschallenergie von 210 W während 2 x 30 s. Die Dispersion wurde in einem Laborsprühtrockner unter folgenden Bedingungen versprüht: Eingangstemperatur: 55 °C, Sprühflow: 500 Skalenteile, Aspirator: 17,5 Skalenteile, Sprühgeschwindigkeit: 2,4 ml/min.

Die Mikrokapseln fielen als weisses, freifliessendes Pulver an. Ausbeute: 0,7 g (40% der Theorie), Proteingehalt: 1,82%, entsprechend 93% des theoretisch ermittelten Wirkstoffgehalts.

Beispiel 4 beschreibt die Herstellung von Mikrokapseln, enthaltend ein Enzym: 15 mg Peroxidase aus Meerrettich mit einer Aktivität von 75,8 U/mg (Fluka, CH-Buchs) werden in 0,6 ml

Wasser gelöst. Die wässrige Lösung wird mittels Ultraschall von 375 W während 30 s unter Eiskühlung in einer Lösung von 1,5 g Poly(d,l-milchsäure) (Resomer R202, Boehringer Ingelheim) in 30,0 g Ameisensäureethylester dispergiert. Die Dispersion wird mit einem Laborsprühtrockner unter folgenden Bedingungen versprüht: Eingangstemperatur: 47 °C, Sprühflow: 450 Skalenteile, Aspirator: 17 Skalenteile, Sprühgeschwindigkeit: 1,6 ml/min.

Die Mikrokapseln fallen als weisses, freifliessendes Pulver an. Ausbeute: 0,92 g (61% der Theorie), Enzymaktivität: 0,177 U/mg Mikrokapseln, entsprechend 23,4% der theoretisch ermittelten Aktivität.

Beispiel 5 beschreibt die Herstellung von Mikrokapseln, enthaltend einen Arzneistoff: 30 mg Prostaglandin E2 (Fluka, CH-Buchs) und 6,0 g Poly(d,l-milchsäure-co-glykolsäure) (Resomer RG502, Boehringer Ingelheim) wurden getrennt in je 60 g Ameisensäureethylester gelöst. Die vereinten Lösungen wurden unter folgenden Bedingungen versprüht: Eingangstemperatur: 45°C, Sprühflow: 420 Skalenteile, Aspirator: 15 Skalenteile, Sprühgeschwindigkeit: 2,4 ml/min.

Die Mikrokapseln fallen als weisses, freifliessendes Pulver an. Ausbeute: 4,2 g (70% der Theorie), Beladungsgrad: 4,99 µg/mg Mikrokapseln (100% der Theorie).

Beispiel 6 beschreibt die Herstellung von Mikrokapseln, enthaltend ein Hormon: 25 g 17- β -Estradiol werden in einer Mischung aus 125 ml Ethanol wasserfrei und 312,5 ml Essigsäureethylester gelöst. 100 g Resomer RG 503 (Boehringer Ingelheim) werden in 812,5 ml Ameisensäureethylester gelöst. Beide Lösungen werden vor dem Versprühen unter Rühren und Bildung einer stabilen Suspension vereinigt.

Die Suspension wird unter folgenden Bedingungen in einem mobilen Minor Spray Dryer (Fa. NIRO AS, Kopenhagen) versprüht: Eingangstemperatur: 67° C, Sprühgeschwindigkeit: 0,9 l/h.

Die Mikrokapseln fallen als weisses Pulver an, enthaltend

diskrete, sphärische Partikel. Ausbeute: 80 g (80% der Theorie);
Beladungsgrad: 70,2 µg/mg Mikrokapseln (85,1% der Theorie).

Beispiel 7 beschreibt die Herstellung von Mikrokapseln, enthaltend ein Hormon: 10 g 17- β -Estradiol werden in einer Mischung aus 100 ml Ethanol wasserfrei und 250 ml Essigsäureethylester gelöst. 90 g Resomer RG 752 (Boehringer Ingelheim) werden in 650 ml Ameisensäureethylester gelöst. Die beiden Lösungen werden unter Rühren vereinigt und unter folgenden Bedingungen in einem mobilen Minor Spray Dryer (Fa. NIRO AS, Kopenhagen) versprüht: Eingangstemperatur: 70° C, Sprühgeschwindigkeit: 0,9 l/h.

Die Mikrokapseln fallen als weisses Pulver an, enthaltend diskrete, sphärische Partikel. Ausbeute: 100 g (85% der Theorie);
Beladungsgrad: 89,6 µg/mg Mikrokapseln (89,6% der Theorie).

Beispiel 8 beschreibt die Herstellung von Mikrokapseln, enthaltend einen synthetischen Impfstoff: 0,02 g eines synthetischen Proteins, bestehend aus der Peptidsequenz 947-967 des Tetanus Toxins und einem B-Zell Epitop der repetitiven Region des Circumsporozoit Proteins von Plasmodium berghei, wurde in 1,0 ml Wasser gelöst. Die wässrige Lösung wurde mit Hilfe eines Ultraschallgenerators in einer Lösung von 2,0 g Poly(d,l-milchsäure-co-glykolsäure) (Resomer RG 752, Boehringer Ingelheim) in 40,0 g Ameisensäureethylester dispergiert. Die Dispergierung erfolgte unter Eiskühlung mit einer Ultraschallenergie von 210 W während 2 x 30 s. Die Dispersion wurde in einem Laborsprühtrockner unter folgenden Bedingungen versprüht:

Eingangstemperatur: 50° C, Sprüh-Flow: 450 Skalenteile, Aspirator: 14 Skalenteile, Sprühgeschwindigkeit: 2,6 ml/min.

Die Mikrokapseln fallen als weisses, freifliessendes Pulver an. Ausbeute: 1,12 g (56% der Theorie); Proteingehalt: 0,66%, entsprechend 0,6% des theoretisch ermittelten Wirkstoffgehaltes.

Erfindungswesentlich ist, dass biologisch abbaubare Lösungs-

mittel vorgeschlagen werden, womit die damit hergestellten Mikrokapseln frei von toxischen Restlösungsmitteln sind. Die Mikrokapseln werden durch Versprühen einer Lösung, Suspension oder Dispersion aus Wirkstoffen und Polymeren erhalten. Als einzubettende Wirkstoffe eignen sich sowohl wasserlösliche wie auch wasserunlösliche Substanzen. Wasserlösliche Wirkstoffe wie Peptide, Proteine, Impfstoffe werden vorzugsweise als wässrige Lösung in der Polymerlösung dispergiert. Hiermit steht ein Verfahren zur Verfügung, welches in der Herstellung von Arzneistoff-, Impfstoff- und Enzymzubereitungen Anwendung findet.

Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung von Mikrokapseln, ausgehend von einem oder mehreren bioabbaubaren Polymeren, dadurch gekennzeichnet, dass das bioabbaubare Polymer in einem bioabbaubaren Lösungsmittel gelöst wird (Schritt 1), dass der Wirkstoff in die Polymerlösung eingebracht wird (Schritt 2), indem dieser in einem bioabbaubaren Lösungsmittel gelöst (Schritt 3) und die dadurch erhaltene organische Wirkstofflösung mit der Polymerlösung gemischt wird (Schritt 4), oder in der Polymerlösung suspendiert wird (Schritt 5), oder in einem wässrigen Medium gelöst (Schritt 6) und die dadurch erhaltene wässrige Wirkstofflösung in der Polymerlösung feinst dispergiert (Schritt 7) wird, und dass die Substrate 'Lösung', 'Suspension' oder 'W/O-Dispersion' anschliessend sprühgetrocknet werden (Schritt 8).

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass als bioabbaubares Lösungsmittel mindestens ein einfacher Ester verwendet wird.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass als bioabbaubares Lösungsmittel mindestens ein einfacher Ester und mindestens ein C₁-C₅-Alkohol verwendet wird.

4. Verfahren nach den Ansprüchen 1 - 3, dadurch gekennzeichnet, dass ein einfacher Ester, bestehend aus einem C₁-C₅-Alkohol und aus einer C₁-C₅-Monocarbonsäure, verwendet wird.

5. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass als bioabbaubares Lösungsmittel Ameisensäureethylester verwendet wird.

6. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass als bioabbaubares Lösungsmittel Essigsäureethylester oder Essigsäureisopropylester verwendet wird.

7. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass ein im bioabbaubaren Lösungsmittel nicht löslicher Wirkstoff in einem wässrigen Medium gelöst (Schritt 6) und dieses mittels Ultraschall im bioabbaubaren Lösungsmittel feinst dispergiert (Schritt 7) wird.

8. Verfahren nach den Ansprüchen 1 - 7, dadurch gekennzeichnet, dass als Wirkstoff ein Arzneistoff, ein Peptid, ein Protein, ein Enzym oder ein Impfstoff verwendet wird.

9. Verfahren nach den Ansprüchen 1 - 8, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff in fester oder flüssiger Form verwendet wird.

10. Anwendung des Verfahrens nach den Ansprüchen 1 - 9 zur Herstellung von Mikrokapseln, enthaltend einen Arzneistoff, einen Impfstoff oder ein Enzym.

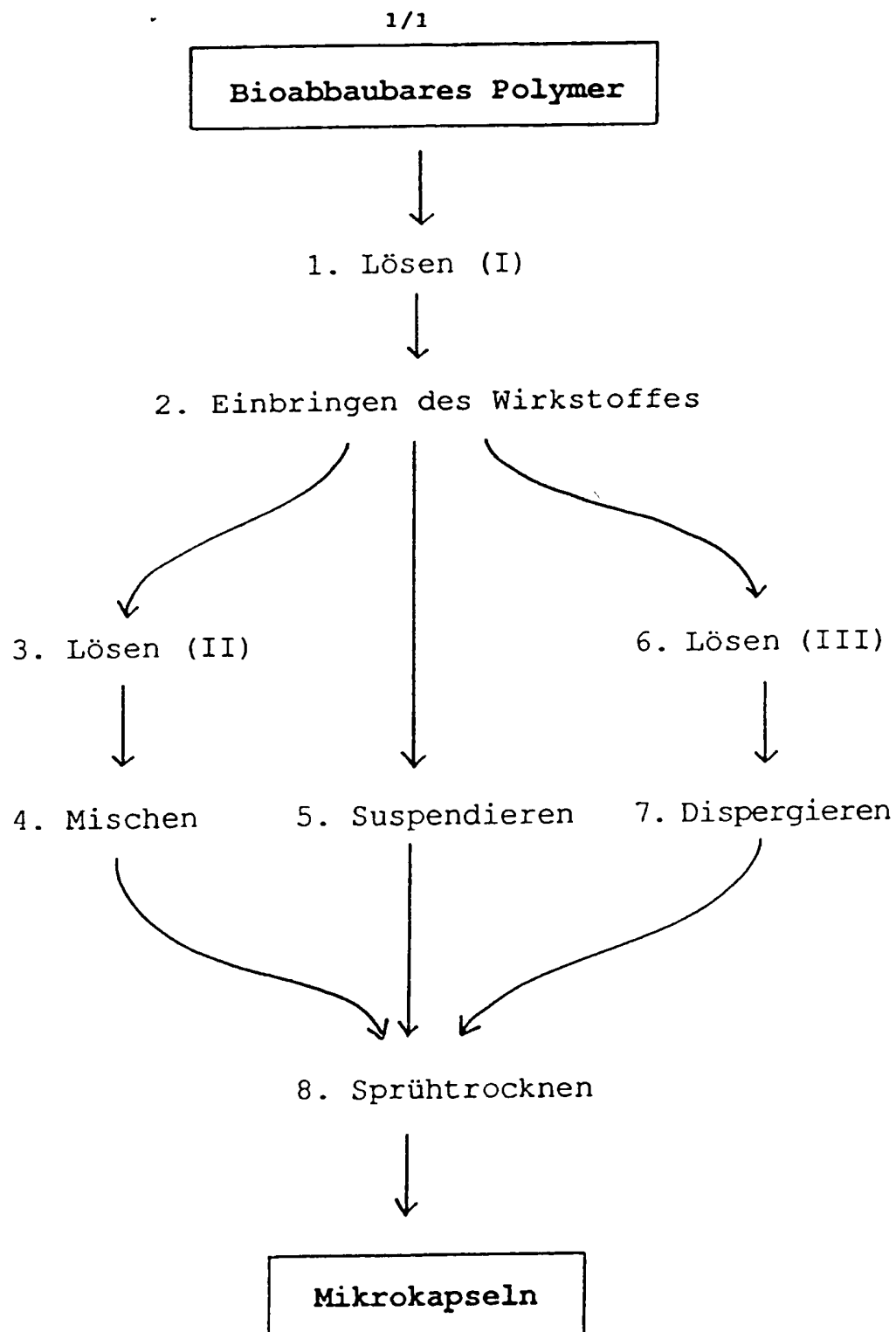


Fig. 1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter. onal Application No

PCT/CH 93/00246

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 5 B01J13/02 B01J13/12 A61K9/16 A61K9/50

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 5 B01J A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP,A,0 505 966 (HOECHST) 30 September 1992 see page 3, line 14 - page 3, line 17; claims ---	1-4,6, 8-10
X	DATABASE WPI Week 8522, Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 85-130922 & JP,A,60 067 417 (KATOH) 17 April 1985 ---	1-4,6, 8-10
A	see abstract ---	5
A	EP,A,0 102 265 (THE STOLLE RESEARCH AND DEVELOPMENT CORPORATION) 7 March 1984 see page 6, line 1-5; claims ---	1-10
	--- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

A document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 January 1994

Date of mailing of the international search report

18.01.94

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 581: Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Meertens, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/CH 93/00246

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP,A,0 330 180 (BIOMATERIALS UNIVERSE) 30 August 1989 see page 5, line 7-30; claims ---	1-10
A	EP,A,0 315 875 (HOECHST) 17 May 1989 cited in the application ---	1-10
A	J. PHARM. PHARMACOL. vol. 40 , 16 December 1987 pages 754 - 757 R. BODMEIER ET AL. 'PREPARATION OF BIODEGRADABLE POLY()LACTIDE MICROPARTICLES USING A SPRAY-DRYING TECHNIQUE' cited in the application -----	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/CH 93/00246

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP-A-0505966	30-09-92	AU-A-	1310992	01-10-92
		JP-A-	5070363	23-03-93

EP-A-0102265	07-03-84	US-A-	4530840	23-07-85
		CA-A-	1218306	24-02-87
		DE-A-	3382587	13-08-92
		JP-A-	59161316	12-09-84
		US-A-	4542025	17-09-85

EP-A-0330180	30-08-89	JP-A-	1216918	30-08-89
		US-A-	5100669	31-03-92

EP-A-0315875	17-05-89	DE-A-	3738228	24-05-89
		AU-A-	2503788	25-05-89
		JP-A-	1155942	19-06-89

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intern. / nationales Abkürzungszeichen

PCT/CH 93/00246

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 IPK 5 B01J13/02 B01J13/12 A61K9/16 A61K9/50

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 5 B01J A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP,A,0 505 966 (HOECHST) 30. September 1992 siehe Seite 3, Zeile 14 - Seite 3, Zeile 17; Ansprüche ---	1-4,6, 8-10
X	DATABASE WPI Week 8522, Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 85-130922 & JP,A,60 067 417 (KATOH) 17. April 1985	1-4,6, 8-10
A	siehe Zusammenfassung ---	5
A	EP,A,0 102 265 (THE STOLLE RESEARCH AND DEVELOPMENT CORPORATION) 7. März 1984 siehe Seite 6, Zeile 1-5; Ansprüche ---	1-10
	--- -/--	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nabeliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

11. Januar 1994

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

18.01.94

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Meertens, J

C(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP,A,0 330 180 (BIOMATERIALS UNIVERSE) 30. August 1989 siehe Seite 5, Zeile 7-30; Ansprüche ---	1-10
A	EP,A,0 315 875 (HOECHST) 17. Mai 1989 in der Anmeldung erwähnt ---	1-10
A	J. PHARM. PHARMACOL. Bd. 40 , 16. Dezember 1987 Seiten 754 - 757 R. BODMEIER ET AL. 'PREPARATION OF BIODEGRADABLE POLY()LACTIDE MICROPARTICLES USING A SPRAY-DRYING TECHNIQUE' in der Anmeldung erwähnt -----	1-10

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Abkürzungszeichen

PCT/CH 93/00246

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP-A-0505966	30-09-92	AU-A- 1310992 JP-A- 5070363	01-10-92 23-03-93
EP-A-0102265	07-03-84	US-A- 4530840 CA-A- 1218306 DE-A- 3382587 JP-A- 59161316 US-A- 4542025	23-07-85 24-02-87 13-08-92 12-09-84 17-09-85
EP-A-0330180	30-08-89	JP-A- 1216918 US-A- 5100669	30-08-89 31-03-92
EP-A-0315875	17-05-89	DE-A- 3738228 AU-A- 2503788 JP-A- 1155942	24-05-89 25-05-89 19-06-89